Lane Medical Library

Zur Wirkung des Piperines.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshülfe,

welche

nebst beigefügten Thesen

mit

Zustimmung der hohen medic. Facultät

der Universität Greifswald

am 7. Mai 1875

öffentlich vertheidigen wird

Hans Soenderop

aus Pyritz in Pommern.

Opponenten:

E. Schlueter, Drd. med.

M. Denzin, cand. med.

H. Lemcke, cand. med.

Greifswald,

Druck von Fr. Hache.

1875.

Seiner lieben Mutter

der Frau Justizrath

Bertha Soenderop, geb. Born,

aus

Dankbarkeit

gewidmet

vom

Verfasser.

Literatur.

a) Für Chemie:

Oerstedt, Schweizer Journal XXIX. 80.

Pelletier, Ann. Chim. Phys. (2). XVI. 344; LI. 199.

Varrentrapp und Will, Ann. Chem. Pharm. XXXIX. 283.

Th. Werthheim, Ann. Chem. Pharm. LXX. 58.

Anderson, Ann. Chem. Pharm. LXXV. 82; LXXXIV. 345.

Gerhardt, Compt. Chim. 1849, 375; Ann. Chim Phys. (3) VII. 253.

Cahours, Ann. Chim. Phys. (3) XXXVIII. 76.

Stenhouse, Ann. Chem. Pharm. XCV. 106.

Hinterberger, Ann. Chem. Pharm. LXXVII. 204.

v. Babo und Keller, Journ. pract. Chem. LXXII. 53.

Strecker, Ann. Chem. Pharm. CV. 317.

b) Für Pharmakologie:

Meli, nuovo experienze ed osservazioni sul modo

di ottenere dal pepe nero il peperino e l'olio acre, o sull' azioni, febrifuga di queste sostanze. Milano 1823.

P. J. Blom, Medicinische Beiträge und Beobachtungen über die Salicine. Aus dem Holländischen übersetzt von Salomon. Potsdam 1835.

Richter, Die endermatische Methode. Berlin 1835. p. 46.

Rieke, Die neueren Arzneimittel. 3. Auflage. Stuttgart 1842, p. 523.

Friedländer, Med. Jahrbücher des österreich. Staates. XXV. 631.

Hartle, Med. Journ. 1841. Januar.

Blondi, Oesterreich. Medic. Wochenschrift. 1843, 13.

Greiner, Rust's Magazin. XXXVII. 3, p. 574.

Werneck, Clarus und Rodius, wöchentliche Beiträge III, 9.

Schon seit langer Zeit ist der schwarze Pfeffer als Volksmittel in Gebrauch und hat in dieser Eigenschaft nicht nur gegen Digestionsbeschwerden aller Art sondern auch besonders gegen Febris intermittens mannigfache und nützliche Anwendung gefunden. Selbst in ärztlichen Kreisen ist man sich darüber einig, dass dieses Volksmittel in vielen und hartnäckigen Fällen seinen Ruf mit Recht bewährt hat. Als wirksame Bestandtheile hat man allgemein ein ätherisches Oel und ein scharfes Weichharz angesehen, dagegen sind über das im Pfeffer enthaltene Alkaloid, das Piperin, die Meinungen bis jetzt noch getheilt. Während die Einen dieses Alkaloid als gänzlich unwirksam bezeichnen, behaupten die Anderen im Gegentheil, dass gerade ihm hauptsächlich der schwarze Pfeffer seine Heilkraft zu verdanken habe, und natürlich giebt es auch eine dritte Partei, welche zwischen diesen beiden Extremen die Mitte haltend, der Ansicht ist, dass das Piperin zwar in manchen Fällen von guter Wirkungsfähigkeit gewesen sei, dass es aber ebenso oft auch im Stiche gelassen habe, kurz, dass der heilsame Character desselben ein mindestens zweifelhafter sei.

Die Hoffnung, in dieser Streitfrage vielleicht etwas zur Aufklärung beitragen zu können, veranlasste uns, das Piperin einer erneueten wissenschaftlichen Prüfung zu unterwerfen.

Es sei mir gestattet, an dieser Stelle Herrn Professor Dr. Mosler für die Güte und Freundlichkeit, mit welcher er diese Arbeit anregte und den Fortgang derselben überwachte, meinen tiefgefühltesten Dank auszusprechen.

Das Piperin, das 1819 von Oerstedt entdeckt wurde, findet sich im schwarzen Pfeffer, den unreifen getrockneten Früchten, im weissen Pfeffer, den Samen der reifen Beeren des auf Malabar wild wachsenden, in Westindien kultivirten Piper nigrum und im westafrikanischen schwarzen Pfeffer. Am leichtesten wird es aus weissem Pfeffer dargestellt. Im reinen Zustande ist es fast geschmacklos, während es unrein scharf schmeckt. Von Wasser wird es auch bei Siedhitze nur wenig gelöst. Von kaltem Weingeist erfordert es 30 Theile, von kochendem nur sein gleiches Gewicht zur Lösung, von kaltem Aether 60 bis 100 Theile.

Auch von flüchtigen Oelen, von Benzol, Chloroform und Kreosot wird es gelöst.

Das Piperin ist eine sehr schwache Salzbasis. Von verdünnten Mineralsäuren wird es kaum merklich gelöst und verbindet sich mit ihnen nicht. Dagegen sind einige Doppelsalze dargestellt.

Eine physiologische Wirkung des Piperin fehlt bis jetzt.

Die Notizen von Chiappa, dass nach Dosen von 10—20 Gran brennendes Gefühl im Magen und Rachen, nicht selten Hitze im ganzen Unterleibe, bisweilen Röthung der Augen und Anschwellung der Lider, Nase und Lippen eintreten, von Blom, der brennende Hitze im Magen und einen Schweiss auf der Oberlippe bei seinen mit Piperin behandelten Patienten wahrnahm, und von A. L. Richter, der nach endermatischer Anwendung heftiges Brennen und Röthung der wunden Stelle und etwas Brennen im Magen beobachtet haben will, sind vielleicht, was Blom ausdrücklich hervorhebt, auf ein noch mit Harz verunreinigtes Piperin zu beziehen, wie solches noch heute meist im Handel vorkommt.

Da schon seit langen Zeiten der Pfeffer als Mittel gegen Intermittens gilt, kam Meli auf den Gedanken, das Piperin gegen diese Krankheit zu versuchen und auf seine Empfehlung hin, da er es im Krankenhause zu Ravenna mit vielem Erfolg gab, dass es milder, schneller und sicherer als schwefelsaures Chinin wirke und da im Durchschnitte 2—2½ Scrupel hinreiche, auch billiger anzuwenden sei, wurde das Piperin zunächst in Italien, dann auch ausserhalb Italiens von einer Reihe von Aerzten, jedoch mit widersprechenden Resultaten geprüft. Den Empfehlungen von Niccoli, Bertini, Simonetti, Gordini, der in Livorno durch Piperin Wechselfieber schwinden sah, die dem Chinin nicht wichen, und der auch nicht so oft Recidive darnach auftreten sah, wie nach letzterem, von Tonelli, demzufolge das Piperin zwar dem Chininum purum nachsteht, aber das Chininum sulphuricum an

Wirkung übertrifft, und Anderen steht in Italien besonders Chiappa entgegen, der nur in einem Viertel der damit behandelten Fälle Erfolg erzielte und bei seinen Kuren die oben erwähnten Nebenerscheinungen beobachtete.

Ausserhalb Italiens scheint zuerst Blom in Utrecht ausgiebigen Gebrauch von Piperin bei Wechselfieber gemacht zu haben. Er will es besonders bei phlegmatischem Temperament, träger Verdauung und allgemeiner Schwäche, sowohl Chinin als Salicin an Wirksamkeit übertreffend und bei häufigeren Recidiven wirksam gefunden haben, während er es bei katarrhalischen und rheumatischen Fiebern mit intermittirendem Charakter contraindicirt erachtet. Gastrische Erscheinungen sollen dadurch leicht vermehrt und Nausea und Erbrechen dadurch hervorgerufen werden.

Hartle fand in Port of Spain Piperin in hartnäckigen Fällen, wo Chinin erfolglos blieb, rasch und insonderheit, wenn es zusammen mit Chinin zur Nachkur gegeben wird, sicher wirksam, und von deutschen Aerzten haben es Friedländer und Greiner als rasch und sicher heilend empfohlen.

Andererseits fehlt es nicht an deutschen Aerzten, welche zu dem entgegengesetzten Resultate gelangten.

Richter fand das Piperin zu 1—2 Gran endermatisch angewendet in sechs Fällen nur einmal wirksam, Lucas erklärt das reine Piperin in derselben Dosis innerlich für unwirksam, ebenso Wutzer in der Gabe von 0,12—0,2 Gr., während er auch bei Dosen von 0,5—0,6 Gr. nicht alle Intermittenten beseitigen

konnte, obwohl dadurch sicherer Recidive verhindert werden sollen.

Nach Werneck und Rodius steht es dem Chinin an Sicherheit der Wirkung nach.

Obschon eine antipyretische Wirkung dem Piperin in grösseren Dosen nicht abgesprochen werden kann und die Erfolglosigkeit zum Theil gewiss auf Gebrauch ungenügender Dosen zurückzuführen ist, wird das Mittel von den meisten Pharmakologen verworfen (nur Reil räth es, in Fällen, wo Chinin fehlschlägt, zu verordnen) und von Einzelnen z. B. Wood wird das reine Piperin für wirkungslos erklärt und die nicht in Frage gestellte antipyretische Wirkung des im Handel befindlichen Piperins auf das anhaftende Herz bezogen, womit dann gewissermassen ein directer Gegensatz zu den Angaben von Meli gegeben ist, der die Wirkung des ätherischen Pfefferöles durch das diesem anhaftende Piperin zu erklären sucht. Die Dosis des Piperins bei Intermittens ist 0,4—0,5 Grm., 2 Mal in der Apyrexie gereicht (Gordini); kleinere Gaben sind meist unwirksam, doch gab es Hartle stündlich zu 0,6 im Anfange des Schweissstadiums bis zum Verbrauch von 1,2 Gramm, dann am folgenden Tage dieselbe Quantität 3 stündlich mit Erfolg. Am zweckmässigsten erscheint die Pulverform, die Gordini sogar der meist gebräuchlichen Pillenform vorzieht. Man soll übrigens bis nahe zu 4,0 Gr. pro die geben können, ohne dass dadurch, wie St. André versichert, Inconvenienzen entstehen.

Als nächstes Ziel der vorliegenden Arbeit betrach-

teten wir die Aufgabe, das Piperin in seiner Wirkung auf den gesunden Organismus zu untersuchen. Zu diesem Zwecke wurden zwei Experimente an Hunden vorgenommen, sodann folgt eine Reihe von Versuchen, welche ich mit mir selbst anstellte.

A. Versuche an Hunden.

1. Versuch am 2. December 1874.

Einem kleinen schwarzen Hunde wird Morgens 9 Uhr 10 M. die Milz blosgelegt und gemessen. Sie misst in der grössten Längsausdehnung 10 Ctm., in der Breite rechts 4 Ctm., in der Mitte 3 Ctm., in der Breite links 2,5 Ctm. Die obere Fläche der Milz ist an den Enden glatt, in der Mitte etwas rauh. Die untere Milzfläche ist glatt. Die Ränder sind scharf und glatt.

Um 9 Uhr 25 M. wird die Milz in die Bauchhöhle zurückgebracht und die Wunde durch einige Suturen geschlossen. 9 Uhr 30 M. werden dem Hunde 1,75 Gramm Piperin in Emulsion in den Magen getrichtert. Während des Versuches war das Thier still.

Nach Entfernung der Magensonde traten einige wenige Brechbewegungen auf; erbrochen wurde von dem Piperin jedoch nichts. Dann schrie der Hund 2 Minuten lang, worauf er sich wieder beruhigte und relativ still sich verhielt.

11 Uhr 30 M. wurde die Milz abermals gemessen. Die grösste Längsausdehnung betrug 10 Ctm., die Breite rechts 3 Ctm., in der Mitte 2 Ctm., die Breite links 1,5 Ctm.

Die Ränder der Milz hatten kleine, aber deutliche

Einkerbungen. Die obere Milzfläche war mit Runzeln bedeckt, überall zeigten sich kleine warzenförmige Erhebungen.

Dasselbe Bild bot die untere Fläche der Milz.

Der Hund wurde darauf durch einen Stich in die medulla oblongata getödtet.

2. Versuch am 20. März 1875.

Bei einem kleinen braunen Hunde wurde, nachdem derselbe durch Streicheln und Liebkosungen möglichst beruhigt worden war, um 2 Uhr 25 M. Nachmittags die Temperatur per anum bestimmt. Es ergab sich als Temp. 38,6°C. Um 3 Uhr wurde die Milz bloss gelegt und gemessen. Die grösste Länge betrug 14 Ctm., die grösste Breite 5,2 Ctm. Die Oberfläche der Milz ist überall glatt. Darauf wurde die Milz wieder zurückgebracht, die Wunde durch einige Suturen geschlossen und mit Carbolsäure desinficirt.

Sodann wurde der Oesophagus (diese Vorsicht beobachteten wir wegen der beim vorigen Versuch eingetretenen Brechbewegungen) blossgelegt, durchschnitten und nach oben hin unterbunden.

Um 3 Uhr 40 M. wurden dem Hunde 2 Gramm Piperin in Emulsion in den Magen getrichtert und nun auch die Speiseröhre nach unten unterbunden. Sodann wird die Wunde nach vorhergegangener Desinfection durch Suturen geschlossen. Der Hund verhielt sich während der ganzen Zeit relativ ruhig.

Die Temperaturmessungen, welche stündlich vorgenommen wurden, ergeben folgendes Resultat:

Um 3 Uhr 57 M. ist die Temp. = 38°C.
„ 5 „ „ = 37,6°C.
„ 6 „ „ = 37,2°C.
„ 7 „ „ = 37,2°C.

Um 7 Uhr wurden die Milzsuturen geöffnet, die Milz blossgelegt und gemessen. Sie misst in der grössten Länge 13 Ctm., in der grössten Breite 4,8 Ctm.

Die Oberfläche ist fester, ganz körnig granulirt, an einzelnen Stellen eingezogen bis zu grubenförmigen Vertiefungen.

Am 21. März Morgens 10 Uhr 20 M., liegt der Hund in der Agonie. Die Temperatur ist = 32,7°C.

Die Milz wird blossgelegt und gemessen. Sie misst in der grössten Längsausdehnung 10,8 Ctm., in der grössten Breite 3,8 Ctm.

Die Consistenz ist viel fester, überall zeigen sich Quer- und Längsragaden, die Granulationen sind etwas stärker geworden. Der Innenrand ist gezackt wie die Schneidefläche einer Säge, besetzt mit Bläschen wie Ekzembläschen. Ausser den Granulationsknötchen finden sich vereinzelte Wärzchen.

Der Hund wurde durch einen Stich in die medulla oblongata getödtet.

Bei diesen beiden Versuchen wurde ich von Herrn cand. med. Boeckmann aufs freundlichste unterstützt und nehme ich hier Gelegenheit, demselben für seine collegialische Bereitwilligkeit meinen wärmsten Dank zu sagen.

B. Versuche an mir selbst.

Es handelt sich darum, nachzuweisen, ob das Pi-

perin die Fähigkeit besitzt, die Temperatur beim gesunden Menschen herabzusetzen. Als Versuchsobject benutzte ich mich selbst.

Es kam zunächst darauf an, alle fremden Momente, welche irgendwie die Temperatur beeinflussen könnten, möglichst zu vermeiden. In dieser Beziehung suchte ich sorgfältig alle Cautelen zu beobachten, wie sie von Dr. P. Daub in Bonn in seiner Arbeit über Alkohol*) als nothwendig erkannt sind.

Niemals bleibt die Körpertemperatur so constant, dass nicht Schwankungen von einigen Derigraden vorkommen. Es hängt dies wesentlich von den normalen Tagesschwankungen ab und diese sind wiederum für die verschiedenen Individuen verschieden. Daher war es zunächst meine Aufgabe, festzustellen, ob und wann bei mir durchschnittlich eine Temperatursteigerung in einer gewissen Tageszeit, welche ich zur Vornahme meiner Versuche bestimmt hatte, erfolgen würde und wie gross dieselbe im Mittel sei. Zu diesem Zwecke liess ich in fünf Fällen von 30 zu 30 Minuten meine normale Temperatur messen und, indem ich aus diesen fünf Versuchen das arithmetische Mittel zog, erhielt ich so eine Normalcurve, welche mir als Vergleichungsobject gegenüber den durch Einnehmen von Piperin veränderten Temperaturcurven dienen sollte.

An den Messtagen, sowohl an denjenigen, an

*) Ueber die Wirkung des Weingeistes auf die Körperwärme. Von Dr. P. Daub in Bonn. Veröffentlicht im Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Im Februarheft 1875. Verlag von F. C. W. Vogel in Leipzig.

welchen die normale Körpertemperatur, als auch an denjenigen, an welchen die durch Einnehmen von Piperin veränderte Temperatur bestimmt wurde, hatte ich nur in den frühen Vormittagsstunden ein Weniges genossen, während die Messungen selbst an den Nachmittagen von 2 resp. 3 Uhr bis 7 Uhr Abends vorgenommen wurden

Als Ort der Messungen wurde die Achselhöhle gänzlich verworfen. Es ist bekannt, dass Achsel- und Anustemperatur fast niemals übereinstimmen, ja dass sie sogar um mehrere Decigrade differiren können. In der Regel ist die Temperatur in der Achselhöhle niedriger, ein Umstand, welcher in der schlechten Leitungsfähigkeit der äusseren Haut und in der vermehrten Wärmeabgabe seinen Grund hat Andererseits kommen gewisse Momente hinzu, welche die Achseltemperatur derartig beeinflussen, dass dadurch ein Steigen der Quecksilbersäule bewirkt wird. Das lange und oftmalige in nur kurzen Zwischenpausen erfolgende Anlegen des Thermometers in der Achselhöhle erzeugt einen Reiz, dieser erzeugt eine Hyperämie der Hautgefässe, wodurch dann eine Erhöhung der Temperatur eintritt. Dieselbe Wirkung wird hervorgebracht durch die statische Contraction derjenigen Muskeln, welche die Achselhöhle geschlossen erhalten. Alle diese Uebelstände führen zu Unregelmässigkeiten, welche die Temperaturmessung in der Achselhöhle für wissenschaftliche Forschungen, deren Resultate auf vielleicht geringen Temperaturdifferenzen beruhen, als unzuverlässig erscheinen lassen.

Es wurde daher die Temperatur nur per anum bestimmt und zwar mit einem sehr empfindlichen Instrument, einem Thermometer von M. Leyser aus Leipzig.

Während der ganzen Dauer der Versuche beobachtete ich auf dem Sopha, bedeckt mit einem dünnen wollenen Tuche, eine ruhige Lage, indem ich besonders bestrebt war, innerhalb der 10 Minuten Messdauer möglichst jede Bewegung zu vermeiden. Nach Ablauf dieser 10 Minuten wurde die Temperatur abgelesen und auch genau darauf Acht gegeben, dass das Thermometer durch Druck oder durch andere Umstände nicht nach aussen gedrängt worden war.

Auch die Zimmertemperatur wurde jedesmal notirt. Aber, wenn auch ein Einfluss der umgebenden Luft auf die Eigenwärme gewiss vorhanden ist, so ist derselbe doch bei den kleinen Temperaturdifferenzen, wie sie bei der Vornahme der einzelnen Versuche in der Luft meines Zimmers sich herausstellten, so gering, dass man bei Berechnung der normalen Durchschnittstemperatur die Verschiedenheit der Zimmertemperatur unberücksichtigt lassen konnte, ohne einen erheblichen Fehler zu begehen.

Mein Freund, Herr cand. med. Max Denzin, unterzog sich der Mühe, die Messungen zu controlliren und zwar mit einer Aufmerksamkeit und mit einer Sorgfalt, dass ich mich verpflichtet fühle, ihm hierfür meinen besten Dank auszusprechen.

Auf Grund dieser Messungen ergaben sich folgende Curven:

1) am 27. März:

Zimmertemperatur = 15° C.

Anustemperatur um:

2	Uhr	30 Minuten	— 37,5
3	„	— „	— 37,3
3	„	30 „	— 37,3
4	„	— „	— 37,3
4	„	30 „	— 37,4
5	„	— „	— 37,5
5	„	30 „	— 37,6
6	„	— „	— 37,4
6	„	30 „	— 37,4

Das Ansteigen beginnt um 4 Uhr und dauert bis 5 Uhr 30 Minuten.

2) am 29. März:

Zimmertemperatur = 15½° C.

Anustemperatur um:

3	Uhr	— Minuten	— 37,6
3	„	30 „	— 37,5
4	„	— „	— 37,4
4	„	30 „	— 37,4
5	„	— „	— 37,6
5	„	30 „	— 37,5
6	„	— „	— 37,4
6	„	30 „	— 37,5
7	„	— „	— 37,4

Das Ansteigen beginnt um 4 Uhr 30 Minuten und dauert bis 5 Uhr.

3) am 30. März:

Zimmertemperatur = 15½° C.

Anustemperatur um:

2	Uhr	30 Minuten	— 37,3
3	„	— „	— 37,4
3	„	30 „	— 37,3
4	„	— „	— 37,4
4	„	30 „	— 37,5
5	„	— „	— 37,5
5	„	30 „	— 37,6
6	„	— „	— 37,5
6	„	30 „	— 37,5
7	„	— „	— 37,5

Das Ansteigen beginnt um 3 Uhr 30 Minuten und dauert bis 5 Uhr 30 Minuten.

4) am 1. April:

Zimmertemperatur = 15° C.

Anustemperatur um:

2	Uhr	30 Minuten	— 37,6
3	„	— „	— 37,4
3	„	30 „	— 37,4
4	„	— „	— 37,5
4	„	30 „	— 37,6
5	„	— „	— 37,6
5	„	30 „	— 37,4
6	„	— „	— 37,4
6	„	30 „	— 37,4
7	„	— „	— 37,3

Das Ansteigen beginnt um 3 Uhr 30 Minuten und dauert bis 5 Uhr.

5) am 4. April:

Zimmertemperatur = 17,3° C.

Anustemperatur um:

3	Uhr	— Minuten	— 37,4
3	„	30 „	— 37,2
4	„	— „	— 37,2
4	„	30 „	— 37,5
5	„	— „	— 37,6
5	„	30 „	— 37,5
6	„	— „	— 37,4
6	„	30 „	— 37,2

Das Ansteigen beginnt um 4 Uhr und dauert bis 5 Uhr.

Zieht man aus diesen fünf Versuchen das arithmetische Mittel, so ergiebt sich als Durchschnittstemperatur folgende Normalcurve:

2	Uhr	30 Minuten	— 37,466
3	„	— „	— 37,420
3	„	30 „	— 37,340
4	„	— „	— 37,360
4	„	30 „	— 37,480
5	„	— „	— 37,560
5	„	30 „	— 37,520
6	„	— „	— 37,420
6	„	30 „	— 37,400
7	„	— „	— 37,400

Das gewöhnliche Ansteigen beginnt um 3 Uhr 30 Minuten resp. um 4 Uhr und dauert bis 5 Uhr 30 Minuten.

Im Gegensatz zu dieser Normalcurve verhalten sich diejenigen Curven, welche nach Einnehmen von Piperin erzielt wurden, folgendermassen:

a) am 6. April:

Zimmertemperatur = 20° C.

Das Piperin wurde in Gelatinekapseln eingenommen, in jeder Kapsel sind 0,1 Piperin enthalten.

Um 3 Uhr 5 Minuten wurden 2 Kapseln und 3 Uhr 40 Min. bis 45 Min. 3 Kapseln eingenommen, so dass also im Ganzen ½ Gramm verbraucht wurde.

Nach Aufnahme der Substanz stellte sich im Magen ein leichtes Brennen ein, welches nach ca. 5 Minuten aufhörte. Weiter entstanden keine Beschwerden.

Die Temperatur war um:

3	Uhr	—	Minuten	— 37,6
3	„	30	„	— 37,6
4	„	—	„	— 37,4
4	„	30	„	— 37,4
5	„	—	„	— 37,4
5	„	30	„	— 37,4
6	„	—	„	— 37,1
6	„	30	„	— 37,0
7	„	—	„	— 37,2

Eine Vergleichung mit der Normalcurve zeigt die wenn auch geringe temperaturherabsetzende Wirkung des Piperin. Der Höhepunkt der Wirkung trat ca. 3 Stunden nach der Piperinaufnahme ein. Die grösste Differenz beträgt 4 Decigrade.

b) am 9. April:

Zimmertemperatur = 14° C.

In jeder Gelatinekapsel sind 0,2 Gramm Piperin enthalten.

Um 2 Uhr 30 Minuten wurden 2 Kapseln genommen, von 2 Uhr 40 Min. bis 45 Min. 3 Kapseln, so dass also im Ganzen 1 Gramm verbraucht wurde. Wie beim Versuche vom 6. April stellte sich nach Aufnahme der Substanz ein leichtes Brennen ein von ca. 8—10 Minuten langer Dauer. Andere Beschwerden blieben aus.

Die Temperatur war um:

2	Uhr	30	Minuten	— 37,6
3	„	—	„	— 37,4
3	„	30	„	— 37,3
4	„	—	„	— 37,4
4	„	30	„	— 37,4
5	„	—	„	— 37,3
5	„	30	„	— 37,2
6	„	—	„	— 37,0
6	„	30	„	— 37,3
7	„	—	„	— 37,3

Der Höhepunkt der Wirkung trat ca. 3¼ Stunde nach der Piperinaufnahme ein. Die grösste Differenz mit der Normalcurve beträgt 42 Centigrade, ist also um 2 Centigrade, d. h. unwesentlich grösser als bei dem vorigen Versuch.

c) am 13. April:

Zimmertemperatur = 14½° C.

In jeder Gelatinekapsel sind 0,3 Gramm Piperin enthalten.

Um 2 Uhr 3 Minuten wurden 3 Kapseln genommen, um 2 Uhr 9 Minuten 2 Kapseln. Im Ganzen wurden also 1½ Gramm Piperin verbraucht.

Auch bei diesem Versuch stellte sich nach der Piperinaufnahme ein leichtes Brennen im Magen ein, welches ca. 8—10 Minuten andauerte. Andere Beschwerden zeigten sich an diesem Tage nicht. Am nächsten Morgen jedoch empfand ich ein heftiges Uebelbefinden, welches mich den Tag über an das Zimmer fesselte. Die Symptome waren: Druck in der Magengegend, Leibschneiden, Appetitlosigkeit, Pfeffergeschmack. Im Laufe des Nachmittages liess das Unwohlsein vollkommen nach.

Die Temperatur war um:

2	Uhr	—	Minuten	— 37,6
2	„	30	„	— 37,4
3	„	—	„	— 37,6
3	„	30	„	— 37,5
4	„	—	„	— 37,5
4	„	30	„	— 37,4
5	„	—	„	— 37,4
5	„	30	„	— 37,4
6	„	—	„	— 37,2
6	„	30	„	— 37,1
7	„	—	„	— 37,0
7	„	30	„	— 37,0
8	„	—	„	— 37,2

Der Höhepunkt der Wirkung trat erst um 7 Uhr ein, also $4\frac{1}{2}$ Stunden nach der Piperinaufnahme. Die grösste Differenz mit der Normalcurve beträgt 4 Decigrade, ist also trotz der stärkeren Dosis nicht grösser, als bei den beiden vorigen Versuchen. Ein Blick auf die vorstehende Curve zeigt aber, dass die Wirkung

schon 1¼ Stunde nach der Piperinaufnahme beginnt, dass sie von diesem Zeitpunkt ab zwar langsam aber constant zunimmt und dass sie auf ihren Höhepunkt angelangt noch einmal so lange anhält als wie bei den sub a und sub b beschriebenen Versuchen.

d) am 16. April.

Zimmertemperatur = 17°C.

In jeder Gelatinekapsel sind 0,4 Gramm Piperin enthalten.

Um 1 Uhr 5 Min. wurden 2 Kapseln genommen, um 1 Uhr 20 Min. folgte 1 Kapsel, um 1 Uhr 30 M. bis 35 Min. 2 Kapseln. Im Ganzen wurden also 2 Gramm Piperin verbraucht. Nach Aufnahme der Substanz verspürte ich ein stärkeres Brennen im Magen, welches ca. 40 Minuten andauerte. Andere Beschwerden stellten sich im Verlaufe dieses Tages nicht ein. Dagegen erwachte ich am nächsten Morgen mit einem drückenden Kopfschmerz, wozu sich später die Symptome der Appetitlosigkeit und des Pfeffergeschmacks gesellten. Alle diese Erscheinungen liessen erst in den späten Abendstunden nach. Die Temperatur war um:

2	Uhr	30	Min.	— 37,6
3	„	—	„	— 37,4
3	„	30	„	— 37,4
4	„	—	„	— 37,4
4	„	30	„	— 37,4
5	„	—	„	— 37,4
5	„	30	„	— 37,3

6 Uhr — Min. — 37,2
6 „ 30 „ — 37,0
7 „ — „ — 37,0
7 „ 30 „ — 37,2

Der Höhepunkt der Wirkung trat um 6 Uhr 30 Min. ein, also erst 5 Stunden nach der Piperinaufnahme. Die grösste Differenz beträgt 4 Decigrade. Auch bei dieser Curve nimmt die Temperatur zwar langsam, aber doch constant ab, auch hält sie sich auf ihre grösste Differenz angelangt längere Zeit auf dieser Höhe. Auffallend ist die Thatsache, dass beim Versuche sub c mit einer um $\frac{1}{2}$ Gramm geringeren Dosis nicht nur derselbe Effect erzielt wurde, sondern auch dass dieser Effect sogar um $\frac{1}{2}$ Stunde früher eintrat.

Es erübrigt uns noch, an der Hand der einzelnen Versuche unsere Folgerungen zu ziehen.

Was zunächst eine Milzverkleinernde Wirkung des Piperin anbetrifft, so haben wir eine solche durch unsere Experimente an Warmblütern bis zur Evidenz constatiren können. In dem am 2. December 1874 vorgenommenen Versuch ergaben sich als Maasse der normalen Milz, 10 Ctm. in der grössten Länge, 4 Ctm. in der Breite rechts, 3 Ctm. in der Mitte, 2,5 Ctm. in der Breite links. Unter dem Einflusse von 1,75 Gramm Piperin trat schon 2 Stunden nach Aufnahme der Substanz eine bedeutende Veränderung zu Tage. Während nämlich die Länge der Milz dieselbe (10 Ctm.) geblieben war, ergaben sich als Maasse für die Breite rechts 3 Ctm., für die Mitte 2 Ctm., für die Breite links 1,5 Ctm. Es war also in kurzer Zeit eine be-

trächtliche Verkleinerung der Milz erfolgt und zwar derartig, dass die Breite um 1 Ctm. abgenommen hatte.

Noch besser ist das Resultat, welches das 2. Experiment vom 20. März lieferte. Während die normale Milz in ihrer grössten Länge 14 Ctm., in ihrer grössten Breite 5,2 Ctm. mass, zeigte sich unter der Einwirkung von 2 Gramm Piperin nach $3\frac{1}{2}$ Stunden eine allseitige Abnahme ihrer Grösse. Die Länge mass nämlich jetzt 13 Ctm., die Breite 4,8 Ctm., d. h. die Milz war um 1. Ctm. in der Längsausdehnung um nahezu $\frac{1}{2}$ Ctm. in der Breite kleiner geworden. Nach 18 Stunden von dem Zeitpunkt der Piperinaufnahme ab wurde dann nochmals eine Messung vorgenommen und als Resultat derselben ergab sich, dass nunmehr die Längsausdehnung auf 10,8 Ctm., die grösste Breite auf 3,8 Ctm. zurückgekommen war. Die Milz hatte also an Umfang constant abgenommen und in einer relativ sehr kurzen Zeit eine Verkleinerung von 3,2 Ctm. in der Länge, von 1,4 Ctm. in der Breite erfahren.

Ausser einer schon nach 2 Stunden auftretenden deutlichen Volumensabnahme der Milz constatirte Mosler bei Hunden, an denen er Versuche mit Chin. muriaticum anstellte, grössere Resistenz und Derbheit und granulirte Beschaffenheit der Oberfläche. Gerade dieselben Veränderungen zeigte die Milzoberfläche unter der Einwirkung von Piperin und es lässt sich vielleicht vermuthen, dass hier wie dort die Verkleinerung der Milz durch eine Contraction ihrer glatten Muskelfasern bewirkt sei, eine Ansicht, welche zuerst von Küchenmeister aufgestellt wurde und die später durch die

Resultate von Mosler's Versuchen eine wesentliche Stütze fand.*)

Auch eine temperaturerniedrigende Wirkung des Piperin lässt sich nicht abstreiten.

Bei dem am 20. März mit einem Hunde angestellten Experiment wurde durch 1,75 Gramm Piperin die Temperatur constant herabgedrückt. Die stündlich vorgenommenen Messungen ergeben eine Abnahme von 38,6°C. auf 38°; auf 37,6°; auf 37,2°; also ein Sinken der Temperatur um nahezu $1\frac{1}{2}$°C.

Weniger schön sind die Resultate, welche sich aus den mit mir selbst angestellten Versuchen ziehen lassen.

Allerdings zeigt sich auch hier bei sämmtlichen Experimenten eine Depression der Quecksilbersäule, dieselbe beträgt jedoch in ihrer grössten Differenz nur 4 Decigrade.

Ich nahm das Piperin in Quantitäten von $\frac{1}{2}$ bis 2 Gramm, indem ich bei jedem folgenden Versuche um $\frac{1}{2}$ Gramm in der Dosis stieg. Wie vorauszusetzen war, erfolgte bei grösseren Gaben die Wirkung constanter und hielt sich längere Zeit auf ihrem grössten Höhepunkte. Dagegen ist es auffallend und unerklärlich, dass in sämmtlichen Versuchsfällen der Temperaturabfall ein überall gleich hoher blieb, indem es mir trotz der bedeutend ansteigenden Gaben nicht gelingen wollte, eine Depression der Quecksilbersäule unter 37,0°C. zu erzielen.

---

*) Handbuch der Arzneimittellehre von Dr. Hermann Nothnagel. Berlin 1874, p. 389.

Was den Zeitraum anbelangt, in welchem das Piperin seinen temperaturerniedrigenden Einfluss zur Geltung brachte, so ergeben sich in dieser Beziehung folgende Beobachtungen.

Es trat nämlich der Höhepunkt der Wirkung

nach ½ Gramm in 3 Stunden
„ 1 „ „ 3¼ „
„ 1½ „ „ 4½ „
„ 2 „ „ 5 „

ein. Ueber die Ursachen dieser temperaturerniedrigenden Eigenschaft bleiben vorläufig noch alle Hypothesen offen.

Die Bedingungen, unter welchen das Mittel sich dem Organismus assimilirt, scheinen nicht ungünstiger Natur zu sein. Bis zu 1 Gramm der Substanz wurde vom Magen gut vertragen, abgesehen von einem leichten brennenden Gefühl, welches gleich nach der Einnahme auftrat und das nur von kurzer Dauer war. Nach 1½ bis 2 Gramm stellten sich Digestionsbeschwerden ein, die sich durch die verschiedenartigsten Symtome als: Pfeffergeschmack, Leibschneiden, Appetitlosigkeit, Kopfschmerz characterisirten.

Analog ähnlichen Substanzen könnte man freilich erwarten, dass auch bei Piperin von fiebernden Kranken bedeutend grössere Gaben ohne nachtheilige Folgen vertragen werden als von Gesunden und es ist, wie wir schon am Eingange dieser Arbeit hervorhoben, im höchsten Grade wahrscheinlich, dass viele mit Piperinbehandlung erzielte Misserfolge auf zu geringe Gaben zurückzuführen sind.

Wir unsererseits erheben nur den Anspruch, das Piperin in seiner Wirkung auf den gesunden Organismus wissenschaftlich geprüft zu haben und erst die Zukunft kann es zeigen, ob dasselbe, wie namhafte Autoritäten gewollt, in denjenigen Fällen, wo Chinin ohne Erfolg gegeben ist und wo auch Arsenik wegen Störung der Verdauung contraindicirt erscheint, seinen richtigen Platz finden wird.

Einer späteren Arbeit muss es vorbehalten werden, die Aufgabe zu lösen, in welcher Weise Piperin pathologischen Znständen gegenüber wirkt und innerhalb welcher Grenzen sich die diätetischen Gaben dieser Substanz halten müssen, um eine präcise und dauernde Wirkung hervorzubringen.

Lebenslauf.

Hans Soenderop, geb. den 24. August 1850 in Pyritz, Provinz Pommern, evangel. Confession. Sohn des Königl. Justizrathes G. F. Soenderop und seiner Ehefrau Bertha, geb. Born. Seine Vorbildung erhielt er auf dem Gymnasium zu Stargard in Pommern. Von demselben Michaelis 1869 mit dem Zeugnisse der Reife entlassen, bezog er die Universität Greifswald, um sich dem Studium der Medizin zu widmen und wurde daselbst durch den zeitigen Rektor Magnificus Herrn Geh.-Rath Prof. Dr. Pernice immatrikulirt und durch den zeitigen Decan Herrn Prof. Dr. Mosler in das Album der midicinischen Facultät eingetragen. Am 20. December 1873 bestand er das tentamen physicum, und am 2. März 1875 das examen rigorosum.

In Greifswald besuchte er die Vorlesungen und die Kliniken folgender Herren Professoren und Docenten:

Bei Herrn:

Prof. Dr. v. Feilitzsch: Physik; mathematische und physikalische Geographie.

Prof. Dr. Landois: Osteologie und Chondrologie des menschlichen Körpers; Histologie; mikroskopische Technik.

Prof. Dr. Münter: Medizinische Botanik.

Geh.-Rath Prof. Dr. Budge: Präparirübungen; gesammte Anatomie; Anatomie der Sinnesorgane; Experimentalphysiologie; Physiologie der Sinnesorgane.

Prof. Dr. Limpricht: Chemie.

Geh.-Rath Prof. Dr. Pernice: Geburtshülfliche Klinik und Poliklinik; Theorie der Geburtshülfe; Krankheiten der Neugeborenen; Krankheiten des Uterus.

Prof. Dr. Mosler: Specielle Pathologie und Therapie; Nierenkrankheiten; Physikalische Diagnostik; Kehlkopfskrankheiten; medicinische Klinik und Poliklinik.

Prof. Dr. Hüter: Chirurgische Klinik und Poliklinik; allgemeine Chirurgie; Operationen an Knochen und Gelenken der Extremitäten; Operationen am Kopfe; Gelenkkrankheiten; Operationscursus.

Prof. Dr. Grohe: Practischer Cursus der pathologischen Anatomie; allgemeine Pathologie.

Prof. Dr. Schirmer: Augenklinik; Augenheilkunde; Augenoperationscursus; Refractions- und Accomodationsstörungen des Auges.

Dr. Krabler: Physikalische Diagnostik.

Dr. Haenisch: Klinische Uebungen; über die durch Parasiten hervorgebrachten Krankheiten des Menschen; Physikalische Diagnostik.

Allen diesen Herren sagt Verfasser hiermit seinen wärmsten Dank.

Thesen.

I.

Gegen Scabies ist Styrax liquidus das beste Mittel.

II.

Bei freien Bauchschwangerschaften ist die Laparotomie immer indicirt.

III.

Bei Oxyurus vermicularis ist die locale Behandlung mit dem Darmrohr jeder inneren Behandlung vorzuziehen.